



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA**  
**DIPARTIMENTO DI MEDICINA**  
**SCUOLA DI DOTTORATO DI SCIENZE DELLA**  
**VITA E DELLA SALUTE**  
**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE**  
**CLINICHE E SPERIMENTALI**  
**CICLO/ANNO XXV°**

**STRATEGIE COMBinate DI**  
**RIVASCOLARIZZAZIONE CARDIACA E**  
**PERIFERICA.IL PROGETTO FRIENDS.**

**S.S.MED.11**

Coordinatore: Prof. Enzo Bonora

Tutor: Prof. Corrado Vassanelli

Dottorando

Dr.ssa Daniela Spartà

# INDICE

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	5
MATERIALI E METODI	13
Il progetto	13
Scopo dello studio	13
Centri partecipanti allo studio	14
Popolazione studiata	14
Tipologie di trattamento	17
Suddivisione in gruppi	18
Analisi degli eventi	19
Definizione degli end point	23
Analisi statistica	24
RISULTATI	25
Caratteristiche basali della popolazione studiata	25
Diagnosi di ammissione	27
Tipologie di trattamento	30
Caratteristiche gruppi di trattamento	33
Occorrenza di eventi precoci dal trattamento	35
Eventi clinici al follow-up ad un anno	37
Eventi al follow-up completo	40

Analisi di Kaplan Meyer	43
Analisi uni variata e multivariata	45
DISCUSSIONE	47
LIMITI DELLO STUDIO	54
CONCLUSIONI	55
BIBLIOGRAFIA	57

## **Abstract**

The co-existence of atherosclerosis in different vascular districts is known as polivascular disease, a pathological condition that continues to expand in parallel with life expectancy. In this study we have enrolled 949 patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant carotid obstructive disease (COD).

A large body of evidence is available regarding the treatment of patient with CAD, less information has been obtained from patients with COD and very little is known about the advantages, shortcomings, and long term outcomes of patients having concomitant CAD and COD.

Our results were obtained in a population of old patients with several comorbidities and cardiovascular risk factors with a coronary multivessel disease in more than 50%. The aim of this study is to assess the 30-day and 1-year clinical outcome of endovascular, surgical and hybrid (approach that includes both form of treatment) revascularization procedures.

The incidence of the primary end-point (1-year death, myocardial infarction, stroke) was 5.3% for the surgical group, 2.3% for the endovascular group and 7.4% for the hybrid group. Events included in the secondary end-points were statistically much higher in the hybrid group than in the surgical and endovascular groups, particularly major bleeding (22.3% vs 2% in the endovascular groups and 6.4% in the surgical groups)  $p < 0.001$ .

Patients included in the hybrid group had the higher event-free 1 year survival with a significant statistical difference between the surgical and the endovascular groups ( $96.7 \pm 1.6$ ,  $91.0 \pm 1.7$  and  $94.6 \pm 1.6$  respectively). Surgical and endovascular treatments yield good immediate and long-term results. However, the good results of the endovascular strategy suggest that this approach may be particularly suited to complex patients at high surgical risk.

## Introduzione

L'aterosclerosi è una patologia che per la sua ampia diffusione e gravità è stata definita "l'epidemia del XX secolo"; essa rappresenta infatti la prima causa di morbidità e mortalità negli Stati Uniti e nei Paesi Occidentali. La prevalenza della malattia mostra un aumento parallelo con l'età, sebbene di per sé essa non costituisca un processo patologico correlato univocamente con l'invecchiamento, concorrendo infatti alla sua formazione diversi agenti, sia genetici che ambientali, noti come "fattori di rischio cardiovascolare".<sup>1 2</sup>

L'aterosclerosi è una malattia sistemica e generalizzata coinvolgente le arterie di medio e grosso calibro.<sup>3</sup>

Le principali manifestazioni cliniche di tale poliditrettualità sono la cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto del miocardio), la patologia cerebrovascolare (Ictus, TIA), e la patologia vascolare periferica.<sup>4</sup>

La cardiopatia ischemica, principale causa di mortalità e morbidità nel mondo Occidentale, spesso rappresenta la manifestazione di una più generalizzata malattia aterosclerotica.

Da quasi cinquanta anni la rivascolarizzazione miocardica rappresenta un indiscusso caposaldo del trattamento della cardiopatia ischemica cronica.<sup>5</sup>

Il by pass aorto coronarico (BPAC), utilizzato nella pratica clinica a partire dagli anni '60, è l'intervento chirurgico in assoluto più estesamente valutato, mentre la procedura di rivascolarizzazione coronarica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI), utilizzata da oltre tre, decenni, è fra tutte le procedure interventistiche quella che è stata oggetto del maggior

numero di studi clinici controllati e randomizzati, e, dalla metà degli anni ottanta, si sta affermando in alternativa al by pass aorto coronarico.<sup>6 7</sup>

La più importante complicanza degli interventi chirurgici di rivascularizzazione miocardica è il danno cerebrale, nelle sue forme sub cliniche o manifeste.

L'Ictus è la complicanza neurologica più frequente, con un'incidenza tra l'1,5% e il 5,2%.

In particolare il meccanismo responsabile di tali eventi neurologici è una ipoperfusione cerebrale che può essere causato da lesioni ateromasiche stenosanti a livello delle arterie carotidee extracraniche (20-40% degli ictus cerebrali) o dei vasi intracranici, microembolismi durante cardiopulmonary by pass (CPB) o da embolizzazione di formazioni trombotiche intramurali del ventricolo sinistro.

L'incidenza di stenosi carotidea in pazienti candidati a chirurgia cardiaca è rispettivamente del 17% per stenosi superiori al 50% e del 6% per stenosi superiori all'80%.

Nei pazienti con malattia carotidea candidati a PCI, per quanto il rischio di ictus sia basso (0,2%), condizioni associate quali le sindromi coronariche acute, lo scompenso cardiaco e la presenza di aterosclerosi diffusa, costituiscono fattori di rischio indipendenti.

D'altro canto una coronaropatia è presente nel 30-50% dei pazienti portatori di stenosi carotidea e l'infarto del miocardio è la maggiore causa di morte nei pazienti operati di endoarterectomia carotidea (CEA-Carotid Endo-Arterectomy).<sup>8 9 10</sup>

L'ictus ischemico rappresenta la terza causa di morte nel mondo occidentale.<sup>11</sup>

La morbidità correlata alla malattia cerebrovascolare è particolarmente invalidante in quanto i deficit neurologici che provoca portano ad una perdita dell'autonomia e ad una inabilità nello svolgimento delle normali attività

quotidiane, causa di enormi costi per il Sistema Sanitario Nazionale e per la società.<sup>12 13</sup>

La stenosi carotidea è considerata la causa più frequente di eventi ischemici acuti cerebrovascolari.<sup>14</sup>

Il trattamento delle stenosi carotidee del tratto extracranico ha pertanto una grande importanza nella prevenzione della malattia cerebrovascolare.

La decisione di trattare una lesione carotidea asintomatica deve essere presa considerando quattro elementi fondamentali: il grado di stenosi causato dalla placca, la presenza o meno di sintomi neurologici, il rapporto rischio/beneficio connesso all'intervento, una aspettanza di vita adeguata.<sup>15 16</sup>

Da quando l'endoarterectomia carotidea (CEA- Carotid Endo-Aterectomy) fu descritta nel 1954 come trattamento per la prevenzione dello Stroke, questa procedura è stata sottoposta, per determinarne efficacia e durata, a vari trials clinici randomizzati su vasta scala come L'European Carotid Surgery Trial (ECST)<sup>17</sup>, il North American Syntomatic Carotid Endoarterectomy Trial (NASCET)<sup>18</sup>, l'Asyntomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)<sup>19</sup> e l'Asyntomatic Carotid Surgery Trial (ACST)<sup>20</sup>.

Tali studi hanno evidenziato un beneficio significativo, in termini di prevenzione dell'Ictus, nei pazienti trattati con CEA rispetto a quelli trattati con la sola terapia medica.

Ciò ha portato a considerare la CEA il trattamento di riferimento (gold standard) sia delle carotidopatie asintomatiche che sintomatiche.<sup>21</sup>

E' necessario tuttavia sottolineare che una parte dei pazienti affetti da stenosi carotidea è stata esclusa da questi trials perché considerata ad "alto rischio chirurgico".

L'inclusione nel gruppo dei pazienti ad alto rischio chirurgico prevede la presenza di alcune comorbidità come un infarto miocardico negli ultimi tre mesi, una bronco pneumopatia cronica ostruttiva severa, una severa cardiopatia con una frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 30%,



un'età maggiore o uguale ottanta anni, una pregressa CEA, una biforcazione alta.

Negli ultimi decenni si è progressivamente sviluppato il trattamento endovascolare delle stenosi carotidee (CAS), sulla spinta dei successi ottenuti nel distretto coronarico, e per ovviare all' elevato rischio operatorio in categorie di pazienti ad elevato rischio.<sup>22</sup>

Dopo la prima angioplastica carotidea effettuata da Mathias nel 1977 le tecniche endovascolari si sono rapidamente sviluppate, in particolare dopo l'introduzione degli stent auto espandibili.<sup>23</sup>

Nel 1966 Dietrich et al hanno riportato la prima ampia serie di pazienti affetti da stenosi carotidea sintomatica e sintomatica, trattati con angioplastica e stenting carotideo.<sup>24</sup>

Nel 1997, Yadav et al hanno riportato i risultati del primo studio eseguito sulla base di un protocollo definito e avente una valutazione neurologica indipendente.<sup>25</sup>

In questa casistica, nella quale la maggior parte dei 126 pazienti inclusi non poteva essere sottoposta a CEA sulla base dei criteri di esclusione del NASCET, è stato riportato un successo tecnico del 100% e un tasso di Stroke e morte pari al 2,4%.

Tali risultati hanno determinato una rapida diffusione di tale procedura, tanto che Wholey e colleghi già nel 2000 riportavano oltre 5000 procedure di stenting carotideo nel mondo.<sup>26</sup>

Nel 2001 sono stati pubblicati i risultati del primo trial avente lo scopo di paragonare lo stenting carotideo (CAS) alla CEA.

Il CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) ha valutato pazienti affetti da stenosi carotidea di gradi elevato, sottoposti a trattamento endovascolare (angioplastica carotidea, con o senza stenting, non protetta) o chirurgico (CEA).

L'incidenza di morte e/o Stroke a 30 giorni e nel follow-up risultò pressoché sovrapponibile.

Lo stenting carotideo, rispetto alla CEA, dimostrò tuttavia una minore incidenza di lesioni dei nervi cranici (nulla vs 8,7%). Una maggiore incidenza di restenosi severa al follow-up ad un anno fu però osservata dopo stenting carotideo (14% vs 4%).<sup>27</sup>

Il trial SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) ha valutato pazienti ad alto rischio chirurgico con stenosi asintomatiche  $\geq 80\%$  o sintomatiche  $\geq 50\%$ , sottoposti a stenting carotideo con sistema di protezione cerebrale o endoarterectomia.

In questo studio, lo stenting carotideo protetto è addirittura superiore rispetto al trattamento chirurgico.

Infatti, mentre i risultati erano sostanzialmente sovrapponibili per quanto riguardava la mortalità e lo Stroke (3,1% vs 3,3%), lo stenting carotideo risultava superiore considerando l'incidenza di infarto miocardico.

Infatti l'incidenza complessiva di IMA, morte e Stroke era del 4,4% in pazienti sottoposti a stenting carotideo contro un'incidenza del 9,9% in pazienti sottoposti a endoarterectomia, con percentuali relative al solo IMA post operatorio dell'1,9% contro il 6,6% rispettivamente.<sup>28 29 30</sup>

Altri tre studi randomizzati hanno invece riportato risultati favorevoli alla CEA:

- lo studio SPACE<sup>31</sup> (Stent protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs. Endarterectomy), che ha valutato lo stenting carotideo protetto e la CEA in 1214 pazienti affetti da stenosi carotidea sintomatica  $\geq 70\%$ ;

- lo studio EVA-3S<sup>32</sup> (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Severe Symptomatic carotid Stenosis) che ha invece randomizzato 527 pazienti affetti da stenosi carotidea sintomatica  $\geq 60\%$ , sottoposti a stenting carotideo protetto e CEA,

- ed infine lo studio ICSS- CAVATAS 2 <sup>33</sup>(International Carotid stenting Study) che ha invece valutato 1713 pazienti ad alto rischio chirurgico con stenosi carotidea sintomatica  $\geq 70\%$  sottoposti a stenting carotideo e CEA.

Nel 2010 sono stati pubblicati i dati definitivi del CREST<sup>34</sup>(Carotid revascularization Endarterectomy versus Stent Trial), trial multicentrico randomizzato, che ha messo a confronto CEA e CAS protetto in pazienti sintomatici e asintomatici ad alto rischio chirurgico (stenosi carotidea  $\geq 50\%$  per i pazienti sintomatici e  $\geq 70\%$  per i pazienti asintomatici).

In questo studio, effettuato su 2502 pazienti, l'endpoint primario (Stroke, IMA, morte da qualsiasi causa nel peri operatorio e Stroke ipsilaterale nel follow-up a quattro anni) non ha mostrato differenza significative (7,2% contro 6,8%; p 0,51).

Circa le singole componenti dell'endpoint, comunque, l'incidenza di infarto del miocardio era più alta nei pazienti trattati chirurgicamente.

Successivamente alla pubblicazione del CREST sono state revisionate sia le Linee guida Europee<sup>35</sup> che quelle Americane <sup>36</sup>, nei pazienti con stenosi carotidea  $\geq 50\%$ , sintomatici, (presenza di sintomi neurologici entro i sei mesi precedenti) ed in quelli con stenosi carotidea  $> 60-70\%$ , asintomatici.

Nei primi, il livello di raccomandazione per le linee guida Americane è I per la CEA e per il CAS, con classe di evidenza rispettivamente A e B.

Per le linee guida Europee, invece, il livello di raccomandazione è rispettivamente, IA e IIaB.

Più controversa è l'indicazione nei paziente asintomatici, che presentano un'incidenza naturale di eventi relativamente più bassa e richiedono, pertanto, un'accurata valutazione clinica e strumentale per decidere se e come intervenire, essendo il livello di raccomandazione delle Linee guida Americane IIaAe IIaB e di quelle Europee IIaA e IIbB, rispettivamente per CEA e CAS.

Nel paziente asintomatico, pertanto, l'indicazione al trattamento dipenderà dal rischio stimato endovascolare o chirurgico e dal rischio di eventi ischemici cerebrali, la cui incidenza può variare dall'1% al 10%, in base alla tipologia della placca (entità, morfologia), alla sua progressione e alla presenza all'imaging strumentale (TAC, RMN) di esiti ischemici clinicamente silenti.

Nonostante la ricchezza di dati presenti in letteratura riguardo indicazioni, benefici e complicanze degli interventi chirurgici di rivascolarizzazione carotidea e coronarica nella patologia isolata, rimane a tutt'oggi in discussione il *timing* di trattamento dei pazienti che presentano una grave coronaropatia associata a patologia dei tronchi sovraortici poiché le linee guida prevedono o *“la modalità sequenziale, dando precedenza all'intervento nel distretto prevalentemente compromesso sul piano clinico, o la simultaneità”* facendo dipendere la decisione sul timing dalla sintomaticità dei pazienti e dall'incidenza di complicanze gravi peri operatorie propria di ogni centro.

La clinica dovrebbe guidare la strategia di trattamento.

A tal fine devono essere considerati alcuni importanti elementi quali: la stabilità o meno della patologia coronarica, la stabilità o meno della stenosi carotidea, la tipologia di rivascolarizzazione coronarica indicata (percutanea o chirurgica), la possibilità o meno di proseguire la doppia terapia antiaggregante e le eventuali comorbidità associate come la disfunzione del ventricolo sinistro valutata in termini di frazione di eiezione.<sup>21 22</sup>

Le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC)<sup>37</sup> sottolineano che l'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea in pazienti che dovranno sottoporsi a by pass coronarico dovrebbe essere individualizzata su ogni singolo paziente dopo discussione del caso da parte di un team multidisciplinare comprendente uno specialista neurologo (Livello di evidenza I, classe di raccomandazione C) e, nel caso in cui la rivascolarizzazione fosse indicata, il timing e la tipologia di intervento

dovrebbe essere scelto sulla base della presentazione clinica, del grado di emergenza e della gravità della patologia sia nel distretto coronarico che carotideo (Livello di evidenza I, classe di raccomandazione C).

La rivascolarizzazione carotidea in previsione del by pass coronarico è raccomandata in pazienti con anamnesi di TIA/Stroke nei precedenti sei mesi associata a documentata aterosclerosi carotidea  $\geq 70\%$  (Livello di evidenza I, classe di raccomandazione C) e in pazienti asintomatici ma con documentata aterosclerosi carotidea bilaterale  $\geq 70\%$  (Livello di evidenza IIb, classe di raccomandazione C).

Venkatachalam et coll. In una review del 2011 hanno sottolineato come lo stenting carotideo prima dell'intervento di CABG sia un'alternativa emergente con risultati promettenti in pazienti asintomatici considerati ad alto rischio per la CEA.<sup>8</sup>

Con questo studio vogliamo portare il nostro contributo alla discussione per una corretta valutazione dei pazienti da selezionare e del timing da applicare.

## **Materiali e metodi**

### **Il progetto**

Nel contesto di un progetto di collaborazione tra centri specializzati nel trattamento della malattia coronarica e vascolare periferica è stato costituito un gruppo di lavoro multicentrico, indipendente, senza scopi di lucro denominato ***FRIENDS*** (*Finalized Research in ENDovascular Strategies*).

Tale studio ha alimentato un database di circa 950 pazienti comprendente pazienti affetti da malattia polivascolare.

### **Scopo dello studio**

Tale studio ha lo scopo di:

- valutare le variabili cliniche di un gruppo di pazienti affetti da coronaropatia e carotidopatia concomitante afferiti presso strutture cardiologiche e sottoposti a studio angiografico e/o ecocolordoppler di entrambi i distretti;
- valutare l'esito, incluse le complicanze periprocedurali, a breve e lungo termine, derivanti dall'esecuzione di trattamenti combinati di rivascolarizzazione, chirurgici o percutanei, differiti o simultanei.

## **Centri partecipanti allo studio**

Hanno arruolato, trattato e seguito attivamente i pazienti nello studio clinico le seguenti strutture:

- Ospedale Civile Maggiore di Borgo Trento- Verona;
- European Hospital- Roma;
- Ospedale Civile Mirano (VE);
- Ospedale Villa Maria Pia –Torino;
- Clinica Villa Maria Cecilia- Cotignola (RA)

## **Popolazione studiata**

Sono stati valutati in maniera retrospettiva circa 950 pazienti con malattia aterosclerotica polidistrettuale afferiti presso le strutture partecipanti allo studio da Marzo 2006 a Dicembre 2012 con indicazione clinica di rivascolarizzazione di uno o più distretti, valutati congiuntamente da un team cardiovascolare che comprende cardiologi, cardiologi interventisti, neurologi, chirurghi vascolari e cardiochirurghi.

Quando necessario, in relazione alle caratteristiche cliniche di ogni singolo paziente, sono stati considerati altri specialisti.

Le decisioni terapeutiche sono state applicate su ogni singolo paziente secondo le migliori competenze e conoscenze locali.<sup>38</sup>

Il follow-up clinico è stato ottenuto prospettivamente sia attraverso intervista telefonica sia attraverso visita medica ambulatoriale.

Tutti i pazienti arruolati in questo studio hanno dato il loro consenso a sottoporsi al trattamento proposto e a seguire il programma specifico di follow-up.

Le commissioni etiche di tutte le strutture partecipanti allo studio sono state informate riguardo gli obiettivi e il metodo dello studio.

Tutti i pazienti arruolati nello studio presentavano un'indicazione al trattamento di rivascolarizzazione di uno o entrambi i distretti vascolari, coronarico e carotideo.

Tutti i pazienti, indipendentemente dalla strategia terapeutica applicata, mostravano una concomitante malattia vascolare significativa all'esame angiografico in entrambi i territori vascolari.

La coronaropatia (CAD) è stata diagnosticata, mediante angiografia coronarica, quando era presente una stenosi  $\geq$  del 70 % in almeno uno dei principali rami coronarici o  $\geq$  50% nel tronco comune della coronaria sinistra (TCCS).

Sulla base della clinica la CAD è stata classificata in angina stabile (AS) - inclusi i pazienti con ischemia silente -, sindrome coronarica acuta (SCA) includendo i pazienti con angina instabile (AI), infarto miocardico senza sopralivellamento del tratto ST (NSTEMI), infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST (STEMI)<sup>37</sup>

La diagnosi di carotidopatia (COD) è stata posta, in pazienti con manifesti sintomi neurologici, quando le indagini di imaging evidenziavano lesioni compatibili con l'ischemia cerebrale.

La COD è stata confermata mediante angiografia selettiva in quasi tutti i casi e comunque quando era indicato un trattamento endovascolare.

In alcuni pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica, invece, la diagnosi è stata eseguita in modo non invasivo attraverso l'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici.

E' stata posta diagnosi di COD quando all'angiografia selettiva si evidenziava una stenosi della arteria carotide interna  $>$  70% o quando veniva misurato un picco di velocità sistolica  $>$ 130 m/sec all'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici.



Nei pazienti asintomatici da un punto di vista neurologico, l'angiografia è stata eseguita in accordo con le correnti raccomandazioni, soprattutto in coloro che presentavano una severa aterosclerosi coronarica, nei pazienti con indicazione al by pass coronarico urgente, e tutte le volte in cui le metodiche di imaging non invasive evidenziavano lesioni carotidee significative, oppure, a causa delle limitazioni tecniche, non riuscivano a visualizzare i tronchi sovra-aortici.<sup>36</sup>

Quindi, le indicazioni all'esecuzione di angiografia coronarica erano:

- Recente infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST;
- Recente infarto miocardico acuto senza sopralivellamento del tratto ST;
- Angina instabile;
- Angina stabile;
- Ischemia inducibile ai test provocativi (test da sforzo al cicloergometro, eco stress, scintigrafia miocardica);
- Cardiomiopatia dilatativa di nuova diagnosi;
- Aritmie ventricolari maggiori;
- Studio pre intervento cardochirurgico.

Le indicazioni all'esecuzione di angiografia carotidea erano:

- Presenza di sintomi neurologici fortemente indicativi di patologia neuro vascolare;
- Rilievo di stenosi significativa (<60%) all'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici;
- Ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici non diagnostico o dubbio per difficile anatomia dei vasi e/o del collo o presenza di importanti calcificazioni a livello dei vasi;
- Riconcontro coronarografico di severa patologia coronarica, quale malattia multi vasale e/o del TCCS, con possibile necessità di intervento cardochirurgico urgente.

## **Tipologie di trattamento**

I pazienti arruolati nello studio sono stati assegnati retrospettivamente ad un gruppo di trattamento in base al tipo di terapia eseguita, alla simultaneità dei distretti trattati o alla precedenza di intervento in uno o nell'altro territorio:

- Trattamento simultaneo ovvero il trattamento di entrambi i distretti nella stessa procedura o almeno nello stesso giorno;
- Trattamento differito (in seguito) con un intervallo di circa trenta giorni per le procedure di tipo percutaneo e sessanta giorni per quelle di tipo chirurgico.

La sequenza degli interventi è stata stabilita sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, dal team di esperti cardiovascolari, in accordo con il quadro clinico del paziente e con la percentuale di stenosi evidenziata all'angiografia. Il by pass aorto coronarico è stato eseguito nella maggior parte dei casi a cuore battente (off pump), l'angioplastica coronarica percutanea e l'endarterectomia carotidea sono state eseguite secondo la tecnica convenzionale.

Nel caso della CEA è stata eseguita, quando possibile, l'anestesia loco regionale piuttosto che quella generale.

Per la procedura di rivascolarizzazione percutanea carotidea (CAS) sono stati utilizzati diversi tipi di stent e dispositivi di protezione distale secondo le diverse caratteristiche cliniche ed anatomiche così come raccomandato dagli esperti.<sup>15</sup>

Le indicazioni al trattamento chirurgico o percutaneo sono state poste sulla base delle linee guida disponibili e all'esperienza di ogni centro.<sup>21 22 38</sup>

I pazienti sono stati considerati candidabili alla rivascolarizzazione coronarica se presentavano documentata ischemia miocardica e una stenosi di almeno il 70 % in un ramo coronarico maggiore o del 50% nel tronco comune della coronaria sinistra.

I pazienti candidati alla rivascolarizzazione carotidea erano tutti coloro che, in presenza di sintomi neurologici, presentavano una stenosi  $\geq 50\%$  coinvolgente la carotide interna e tutti coloro che in assenza di sintomi presentavano una stenosi della carotide interna  $\geq 70\%$ .

In considerazione della scarsa evidenza scientifica disponibile in questo ambito di malattia concomitante, ogni caso è stato valutato singolarmente in base all'anatomia vascolare e alla presentazione clinica.

Secondo le modalità terapeutiche applicate, i pazienti potrebbero ricevere un trattamento completamente endovascolare (angioplastica coronarica e carotidea), un trattamento completamente chirurgico coronarico e carotideo, oppure un trattamento "ibrido" che include un trattamento chirurgico in un territorio e un trattamento endovascolare in un altro.

## **Suddivisione in gruppi**

In base alla tipologia di trattamento i pazienti sono stati suddivisi in tredici gruppi:

*- Trattamento completamente chirurgico*

1. Prima CABG e in seguito CEA
2. Prima CEA e in seguito CABG
3. CABG e CEA simultaneamente
4. CEA e trattamento medico coronarie
5. CABG e trattamento medico carotidi

*- Trattamento completamente endovascolare*

6. Prima PCI e in seguito CAS
7. Prima CAS e in seguito PCI
8. PCI e CAS simultaneamente
9. CAS e trattamento medico coronarie
10. PCI e trattamento medico carotidi

*- Trattamento “ibrido”*

11. Prima CAS e in seguito CABG
12. Prima CEA e in seguito PCI

*- Trattamento esclusivamente medico*

13. Trattamento con terapia farmacologica per entrambi i distretti.

## **Analisi degli eventi**

Per tutti i pazienti è stata fatta una raccolta degli eventi avvenuti in ospedale e dopo la dimissione entro un mese dal trattamento.

E' stato inoltre condotto un follow-up, telefonico o mediante visita ambulatoriale, ad un anno e quattro anni in cui sono state raccolte informazioni sullo stato clinico attuale, sull'occorrenza di eventi cardiovascolari e/o cerebrovascolari verificatisi nel periodo di tempo intercorso tra lo studio basale e il follow-up.

Per l'analisi degli endpoints dello studio, gli eventi clinici sono stati considerati in modo gerarchico (Un evento per paziente, il più grave se più di uno).

La **morte** è sempre stata considerata come cardiaca salvo dimostrazione inequivocabile di diversa causa.

L'**infarto miocardico acuto** non fatale include IM periprocedurale (diagnosticato da un aumento dei livelli di CK-MB 3 o 5 volte il limite del valore durante trattamento di rivascolarizzazione percutaneo o chirurgico rispettivamente).

Il **reinfarto** è definito come recidiva di sintomi con sopralivellamento del tratto ST o comparsa di blocco di branca sinistra non preesistente e un aumento degli enzimi cardiaci o Infarto Miocardico spontaneo (diagnosticato da un aumento dei livelli sierici di CK-MB).<sup>37</sup>

Lo **Stroke** è un danno neurologico persistente per più di 48 ore confermato da una valutazione neurologica, dall'imaging cerebrale, e la cui gravità viene quantificata usando la National Institute of Health

Stroke Scale, la Scala di Valutazione delle Attività della Vita Quotidiana (Barthel Index) e la scala di Rankin per la disabilità funzionale, come proposto dagli autori dello studio SAPPHERE.<sup>29</sup>

I **sanguinamenti maggiori** sono definiti come il verificarsi entro 30 giorni dal trattamento di sanguinamento intracranico o retinico, sanguinamento dal sito di accesso vascolare che richieda un intervento medico, ematoma con un diametro di almeno 5 cm, riduzione dei livelli di emoglobina di almeno 4 g/dl in assenza di sanguinamento visibile o di almeno 3 g/dl se viene identificata la fonte di sanguinamento, re intervento chirurgico a causa del sanguinamento o trasfusione di emazie concentrate.<sup>39</sup>

**L'insufficienza renale cronica** è una progressiva riduzione del filtrato glomerulare di entità lieve, intermedia o grave, corrispondente a livelli di GFR (tasso di filtrazione glomerulare) compresi tra 30 e 59, 15 e 29, < 15 ml/min per 1,73m<sup>2</sup> di superficie corporea.

Con un GFR <15 è indicata la terapia sostitutiva della funzione renale.<sup>40</sup>

**L'insufficienza renale acuta** e/o nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) viene diagnosticata sia in presenza di una nefropatia (con o senza necessità di dialisi) seguita dal ritorno ad una normale funzione renale, sia in presenza di una riduzione persistente del filtrato glomerulare di almeno il 25 % del valore di partenza.<sup>41</sup>

Gli **eventi clinici minori** (angina, sintomi neurologici) sono stati valutati con punteggi standard.

-Sistema Europeo per la valutazione del rischio cardiaco operatorio (Euroscore) al basale;<sup>42</sup>

-New York Heart Association (NYHA) per la classificazione classe funzionale a basale e al follow-up;<sup>43</sup>

-La Canadian Cardiovascular Society<sup>44</sup> o Braunwald<sup>45</sup> per la classificazione dell'angina al basale e al follow-up;

-La Modified Rankin Scale (MRS) con punteggio da 0 a 6, che va dal perfetto stato di salute, senza sintomi, fino alla morte.<sup>46 47</sup>

## **Definizione degli endpoint**

Endpoint Primario:

Valutazione a breve e lungo termine della sopravvivenza libera da:

- morte da tutte le cause
  - cause cardiovascolari
  - cause non cardiovascolari
- Infarto miocardico acuto
- Stroke

Endpoint secondario:

Valutazione a breve e lungo termine della sopravvivenza libera da:

- morte da tutte le cause
  - cause cardiovascolari
  - cause non cardiovascolari
- Infarto miocardico acuto
- Stroke
- Sanguinamenti maggiori
- Sanguinamenti minori
- Angina ricorrente
- Nuova rivascolarizzazione
- Insufficienza renale acuta



## **Analisi statistica**

Le variabili categoriche sono qui espresse come frequenza in termini di casi e percentuale.

Esse sono state analizzate mediante la costruzione di tavole di frequenza o di contingenza e la loro distribuzione nei sottogruppi è stata saggiata mediante il test chi quadrato o il test esatto di Fisher, dove appropriato.

Le variabili quantitative sono state descritte come media  $\pm$  deviazione standard o mediana e range interquartile, ove appropriato.

Le differenze nei sottogruppi sono state quindi saggiate mediante T test o Test non parametrico, dove appropriato.

La sopravvivenza della popolazione in studio è stata valutata con la costituzione delle curve di sopravvivenza cumulativa di Kaplan Meyer e la sopravvivenza media è espressa in termini di anni  $\pm$  errore standard dalla media.

Nel caso del confronto tra differenti sopravvivenze cumulative si è utilizzato il Log-Rank test.

L'analisi univariata e multivariata, per testare la correlazione tra variabili cliniche e di trattamento e l'occorrenza di eventi ad un anno inclusi nell'endpoint primario, è stata eseguita utilizzando il modello di regressione di Cox.

I dati sono stati analizzati usando i programmi Microsoft Excel vers. 2003 (Microsoft Corporation, Redmond) e SPSS vers. 13 per Windows (SPSS inc, USA).

Per tutte le analisi valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati significativi.

## **Risultati**

### **Caratteristiche basali della popolazione studiata**

Lo studio è stato effettuato su un campione di 949 pazienti, con età media di  $71.86 \pm 8.25$  anni.

La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (74.5%) e la durata media dello studio è stata di 600 giorni.

I due fattori di rischio cardiovascolare più frequenti nel campione erano l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia con percentuali dell'86.4% e del 65 % rispettivamente.

L'abitudine al fumo e il diabete mellito erano presenti in circa un terzo della popolazione studiata. Il 13.5 % della popolazione aveva familiarità per malattie cardio e/o cerebrovascolari.

Inoltre, al momento del reclutamento, il 15% dei pazienti presentava insufficienza renale cronica.

La frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) media nei pazienti arruolati era del  $54.27 \pm 8.61\%$ .

Inoltre si nota che mentre la carotidopatia risulta bilaterale in una esigua minoranza di pazienti (11%), l'aterosclerosi coronarica coinvolge più di un vaso nella maggioranza dei pazienti (54.1%).

In anamnesi questi pazienti riportavano un pregresso Stroke nel 6.2% dei casi e un pregresso IMA nel 18.8%.

In tabella, il dettaglio delle caratteristiche basali e dei fattori di rischio dei pazienti arruolati.

Tabella 1. Caratteristiche basali della popolazione generale

	<b>n= 949</b>
Età	71.86 ± 8.25
Sesso maschile	707 (74.5%)
ipertensione	820 (86.4%)
Diabete	350 (36.9%)
Dislipidemia	616 (64.9%)
Fumo	335 (35.3%)
Familiarità per malattie cardiovascolari	127 (13.4%)
Insufficienza renale cronica	143 (15.1%)
Frazione d'eiezione vn sn (%)	54.27 ± 8.61
Coronaropatia multivasale	513 (54.1%)
Carotidopatia bilaterale	104 (11.0%)
Pregresso Stroke	59 (6.2%)
Pregresso STEMI	179 (18.8%)
Pregresso CABG	59 (6.2%)
Pregressa PTA	108 (11.3%)
Sintomatologia neurologica	100 (10.5%)

## **Diagnosi di ammissione**

Analizzando i dati relativi al motivo del ricovero ospedaliero e alla conseguente diagnosi all'ammissione è emerso che la maggior parte dei pazienti sono stati ricoverati per un problema cardiologico (circa 70%), così come atteso trattandosi di strutture cardiologiche, mentre circa il 10 % dei pazienti è stato ricoverato per una causa neurologica.

Tra le diagnosi cardiovascolari all'ingresso, che hanno motivato una procedura di rivascolarizzazione coronarica in "fase acuta" (entro 48 ore dall'evento ischemico cardiaco), le più frequenti sono risultate essere l'infarto miocardico senza sopralivellamento del tratto ST (NSTEMI 13.2%) e l'angina instabile (8.6%). L'infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST (STEMI) è stato il motivo del ricovero nell'1.2% della popolazione.

Va inoltre sottolineato che l'angina stabile è stata la problematica cardiologica non acuta che ha determinato il ricovero per quasi la metà dei pazienti studiati (47.1%).

Tra le diagnosi neuro vascolari all'ingresso che hanno motivato una procedura di rivascolarizzazione carotidea in "fase acuta" (entro 4 settimane dall'evento clinico) vi erano 0.4 % di Stroke e 0.6% di TIA .

In quanto alle procedure eseguite elettivamente (dopo 4 settimane dall'evento ischemico cardiaco) il 2.3 % dei pazienti è stato trattato in previsione di un intervento programmato, elettivo, di by pass aorto coronarico.

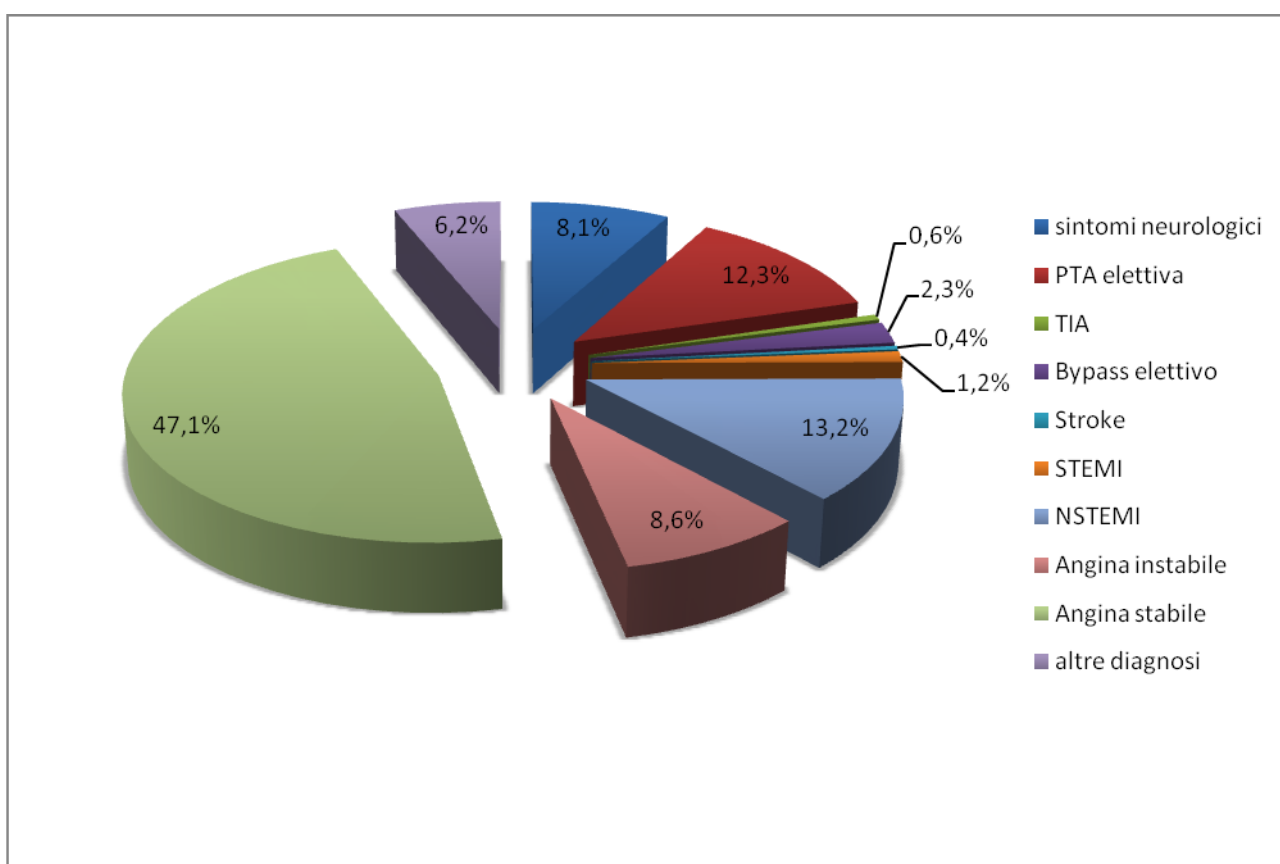
Il 12.3% completa, insieme ai pazienti "acuti", la popolazione di pazienti sintomatici che veniva trattata per un evento ischemico cerebrale dopo 4 settimane e che mostrava evidenti segni clinici o radiologici di ischemia cerebrale nell'emisfero corrispondente alla lesione carotidea.

Tabella 2. Diagnosi all'ingresso dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione

	<b>n= 949</b>
STEMI	11 (1.2%)
NSTEMI	125 (13.2%)
Angina instabile	82 (8.6%)
Angina stabile	447 (47.1%)
Indicazione a CABG	22 (2.3%)
Major Stroke	4 (0.4%)
TIA	6 (0.6%)
Altri sintomi neurologici	76 (8.1%)
Indicazione a stent carotideo	117 (12.3%)
Altra diagnosi*	59 (6.2%)

\*valvulopatie, cardiomiopatie, scompenso cardiaco di ndd, aritmie maggiori

Figura 1 Diagnosi all'ingresso dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione



## **Tipologia di trattamento**

Dei 949 pazienti arruolati nello studio, 281( 29.6%) hanno ricevuto un trattamento completamente chirurgico e 538 (56.7%) hanno ricevuto un trattamento completamente percutaneo.

Diversamente, 121 pazienti (12.7%) sono stati sottoposti ad un trattamento “ibrido”, ovvero un approccio chirurgico e percutaneo combinato.

Solo 9 pazienti (1%) hanno ricevuto un trattamento medico per entrambi i distretti.

Nel caso dei pazienti chirurgici, la rivascolarizzazione simultanea rispecchia, nella quasi totalità dei casi, la preferenza dell’equipe chirurgica.

Per i pazienti trattati con procedura simultanea endovascolare, nella totalità dei casi, si trattava di pazienti con presentazione sintomatica acuta di entrambi i distretti vascolari.

In questi casi di estrema gravità si è sempre affrontato in prima istanza il territorio maggiormente (più acutamente) sintomatico.

La decisione di trattare prima uno dei due distretti è invece stata sempre basata sulla presentazione clinica che motivava l’indagine angiografica; la scelta tra un iniziale approccio chirurgico o percutaneo è stata dettata dall’anatomia vascolare e dalla composizione della placca secondo le raccomandazioni in vigore.

Il trattamento chirurgico veniva realizzato nella maggior parte dei casi simultaneamente nei due distretti e all’interno della stessa seduta in pazienti con indicazione al CABG urgente (180 pz19.8%), mentre in una minoranza di casi (5 pazienti. 0,5%) la CEA veniva eseguita a completamento di un CABG di emergenza.

Analizzando i dati relativi ai pazienti che hanno ricevuto un trattamento invasivo in un solo distretto e la terapia medica farmacologica nell'altro, si evidenzia come il trattamento invasivo singolo si sia verificato in una percentuale maggiore tra i pazienti endovascolari rispetto ai chirurgici (24.3% vs 9.1%) rispettivamente.

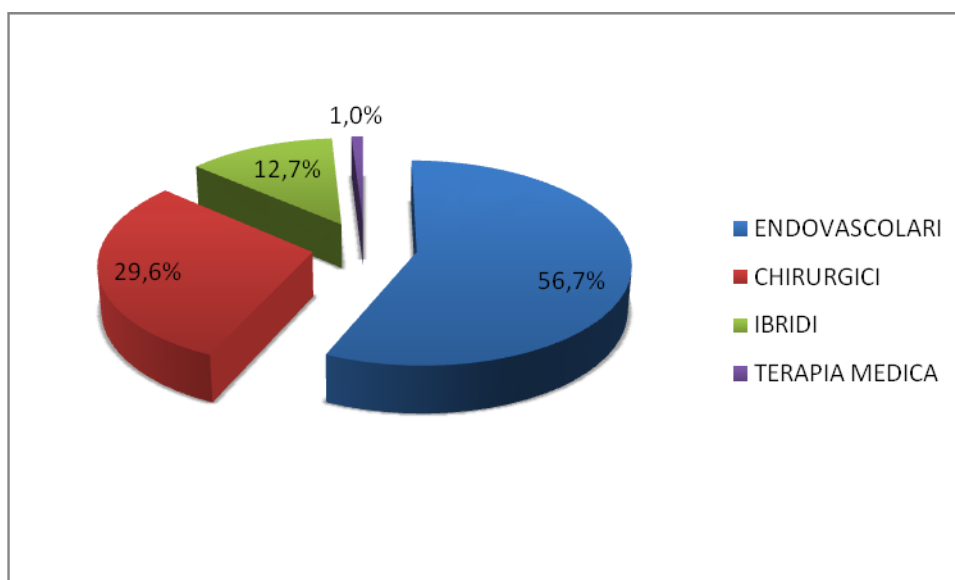
In dettaglio, in tabella, le opzioni terapeutiche.

Tabella 3 Opzioni terapeutiche per la rivascolarizzazione coronarica e carotidea

	<b>n=949</b>
<b><i>Trattamento completamente chirurgico</i></b>	<b><i>281 (29.6%)</i></b>
1. Prima CABG e in seguito CEA	5(0.5%)
2. Prima CEA e in seguito CABG	2 (0.2%)
3. CABG E CEA simultaneamente	188 (19.8%)
4. CEA e trattamento medico coronarie	50(5.3%)
5. CABG e trattamento medico carotidi	36(3.8%)
<b><i>Trattamento completamente endovascolare</i></b>	<b><i>538 (56.7%)</i></b>
6. Prima PCI e in seguito CAS	154 (16.2%)
7. Prima CAS e in seguito PCI	106 (11.2%)
8. PCI E CAS simultaneamente	47(5%)
9. CAS e trattamento medico coronarie	152(16%)
10. PCI e trattamento medico carotidi	79(8.3%)
<b><i>Trattamento "ibrido"</i></b>	<b><i>121 (12.7%)</i></b>
11. Prima CAS e in seguito CABG	105 (11.1%)
12. Prima CEA e in seguito PCI	16(1.6%)
<b><i>Trattamento esclusivamente medico</i></b>	<b><i>9 (1%)</i></b>
13. Trattamento con terapia farmacologica per entrambi i distretti	9(1%)



Figura 2 Gruppi di trattamento



## **Caratteristiche dei gruppi di trattamento**

All'interno dei singoli gruppi di trattamento le caratteristiche basali della popolazione hanno una distribuzione differente, riflettendo, in tal senso, l'eterogeneità delle tre diverse popolazioni e la diversa storia naturale della malattia dei pazienti nei tre gruppi.

Il gruppo endovascolare è risultato essere quello con l'età media più elevata ( $72.81 \pm 7.79$  vs  $70.22 \pm 7.99$  dei chirurgici e  $71.24 \pm 7.74$  degli ibridi) con una differenza statisticamente significativa.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare, il diabete è presente soprattutto nei pazienti del gruppo chirurgico (44.5%), meno nel gruppo endovascolare (35.3%) e solo nel 28.1% dei pazienti del gruppo ibrido.

Inoltre, i pazienti di quest'ultimo gruppo hanno evidenziato avere una peggiore funzione ventricolare sinistra e una maggiore prevalenza di carotidopatia bilaterale (16.5 % vs 11.9% degli endovascolari e 6.8 % dei chirurgici).

I pazienti del gruppo chirurgico sono quelli più frequentemente affetti da insufficienza renale cronica (29.2% vs 10% degli endovascolari e 5.8% degli ibridi) con prevalenza più alta di sintomi neurologici (18.8% vs 15.9% degli endovascolari e 8.6% degli ibridi) e malattia coronarica multi vasale (80.8% vs 35.3 di percutanei e 77.7 degli ibridi) entrambe differenza statisticamente significative.

La diagnosi di sindrome coronarica acuta è stata posta nel 13.2 % dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, nel 26.6% dei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare e nel 25.6% dei pazienti sottoposti a trattamento "ibrido".

Tabella 4. Gruppi di trattamento e caratteristiche basali

	<b>Gruppo Chirurgico</b>	<b>Gruppo Endovascolare</b>	<b>Gruppo "Ibrido"</b>	<b><i>p</i></b>
	n= 281	n= 538	n= 121	
Età±SD	70.22 ± 9.07	72.81 ± 7.79	71.24 ± 7.74	<0.001
Sesso n(%)	214 (76.2)	402 (74.7)	83 (68.6)	0.27
Ipertensione n(%)	247 (87.9)	462 (85.9)	105 (86.8)	0.89
Diabete n(%)	125 (44.5)	190 (35.3)	34 (28.1)	0.007
IRCn(%)	82 (29.2)	54 (10.0)	7 (5.8)	<0.001
FE %±SD	54.65 ± 9.19	55.29 ± 7.25	51.25 ± 10.35	<0.001
COD bilaterale n(%)	19 (6.8)	64 (11.9)	20 (16.5)	0.009
CAD multivasalen(%)	227 (80.8)	190 (35.3)	94 (77.7)	<0.001
Diagnosi SCA n(%)	37 (13.2)	143 (26.6)	31 (25.6)	<0.001
Sintomi neurologici n(%)	18 (18.8)	70 (15.9)	10 (8.6)	0.08

Numero totale di 940 pazienti perché sono stati esclusi quelli in sola terapia medica

## **Occorrenza di eventi precoci dal trattamento**

Entro i primi 30 giorni dal trattamento eventi clinici maggiori quali infarto del miocardio , Stroke e morte si sono verificati in 38 pazienti (4%)

Valutando l'incidenza di tali eventi nei tre gruppi di trattamento è emerso che nel gruppo chirurgico si sono verificati nel 5.3% dei pazienti, nel gruppo endovascolare nel 2.3% e nel gruppo ibrido nel 7.4 %.

Per quanto riguarda i singoli eventi, i pazienti del gruppo chirurgico hanno avuto una percentuale statisticamente significativa maggiore di morte.

L'infarto miocardico acuto è stato una complicanza peri procedurale che ha colpito maggiormente i pazienti ibridi (3.3%) mentre si è verificato in maniera sovrapponibile nel gruppo chirurgico (0.7%) e endovascolare (0.2%) con una rilevante significatività statistica.

I pazienti del gruppo ibrido hanno avuto, inoltre, un maggior numero di Stroke (4.1%) rispetto al gruppo endovascolare e chirurgico (1.5% e 1.4% rispettivamente).

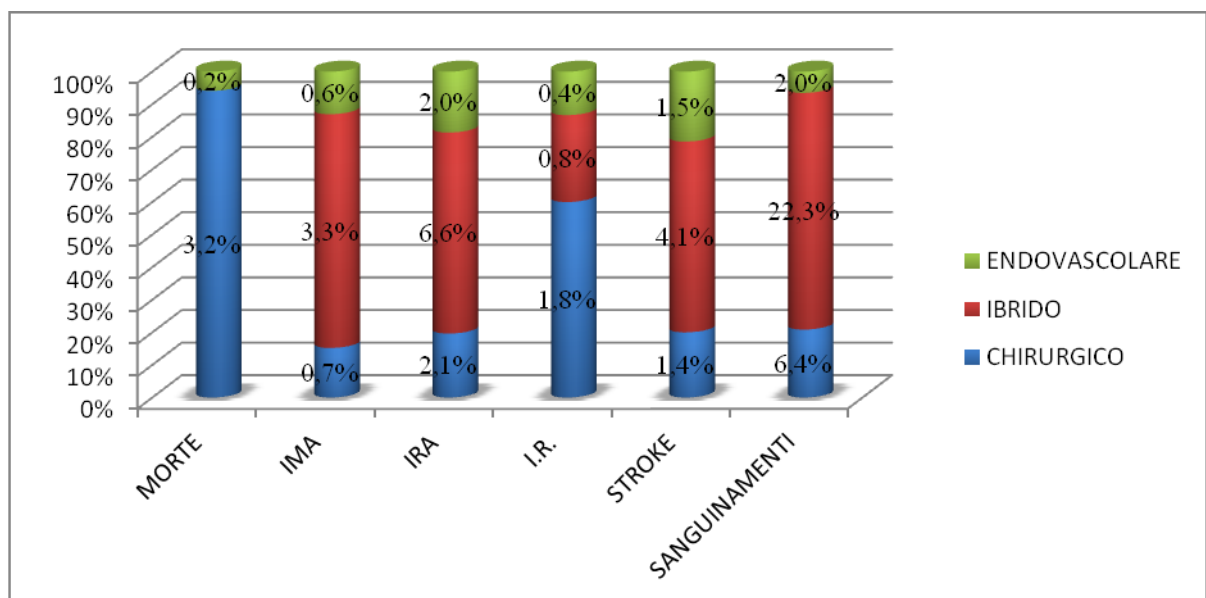
Valutando l'incidenza di tutti gli eventi il gruppo ibrido ha presentato una percentuale statisticamente significativa di sanguinamenti maggiori periprocedurali occorrendo ben nel 22.3 % dei casi (nel 2% del gruppo endovascolare e 6.4 % del gruppo chirurgico). Si sono inoltre verificati un maggior numero di casi di insufficienza renale acuta (6.6%) con una analoga incidenza negli altri due gruppi (circa 2%).

Tabella 5. Eventi precoci entro i primi 30 giorni dal trattamento

	<b>gruppo Chirurgico</b> n= 281	<b>gruppo Endovascolare</b> n= 538	<b>gruppo "Ibrido"</b> n= 121	<b>p</b>
Morte	9 (3.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	<0.001
IMA	2 (0.7)	3 (0.6)	4 (3.3)	0.02
IRA	6 (2.1)	11 (2.0)	8 (6.6)	0.01
Insufficienza respiratoria	5 (1.8)	2 (0.4)	1 (0.8)	0.11
Major Stroke	4 (1.4)	8 (1.5)	5 (4.1)	0.12
Sanguinamenti maggiori	18 (6.4)	11 (2.0)	27 (22.3)	<0.001

Numero totale di 940 pazienti perché sono stati esclusi quelli in sola terapia medica

Figura 3 Eventi precoci entro i primi 30 giorni dal trattamento



Numero totale di 940 pazienti perché sono stati esclusi quelli in sola terapia medica

IRA: insufficienza renale acuta

I.R. Insufficienza respiratoria

## **Eventi clinici al follow- up completo un anno**

I pazienti arruolati sono stati rivalutati attraverso una visita medica ambulatoriale oppure, quando questo non era possibile, sono stati intervistati telefonicamente, ottenendo un follow- up medio della durata di 600 giorni.

Analizzando gli eventi maggiori ad un anno di follow-up compresi nell'end point primario si sono verificati un totale di 88 eventi cumulativi (contando tutti gli eventi dal giorno 1 al giorno 365), includendo morte (cardiovascolare e non cardiovascolare), IMA e Stroke.

Si sono verificati 40 decessi complessivi corrispondenti al 4.2% della popolazione totale: di questi 22 sono avvenuti per causa cardiovascolare e 18 per causa non cardiovascolare

I decessi per causa non cardiovascolare sono stati causati nella maggior parte dei casi da patologie infettive (broncopolmonite, sepsi e shock settico) o da patologie respiratorie non infettive (edema polmonare acuto, sindrome da distress respiratorio).

Confrontando la percentuale di eventi nei tre diversi gruppi si evince come la morte per causa cardiovascolare si verifichi con un'incidenza più elevata nel gruppo chirurgico (3.6%) rispetto a quello endovascolare (2.0%) e a quello ibrido (0.8%) senza mai raggiungere una differenza statisticamente significativa che si è invece raggiunta per le morti da causa non cardiovascolare.

Per quanto riguarda l'infarto miocardico acuto e lo Stroke non si è rivelata una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi, ma una maggiore incidenza di eventi si è registrata nel gruppo endovascolare.

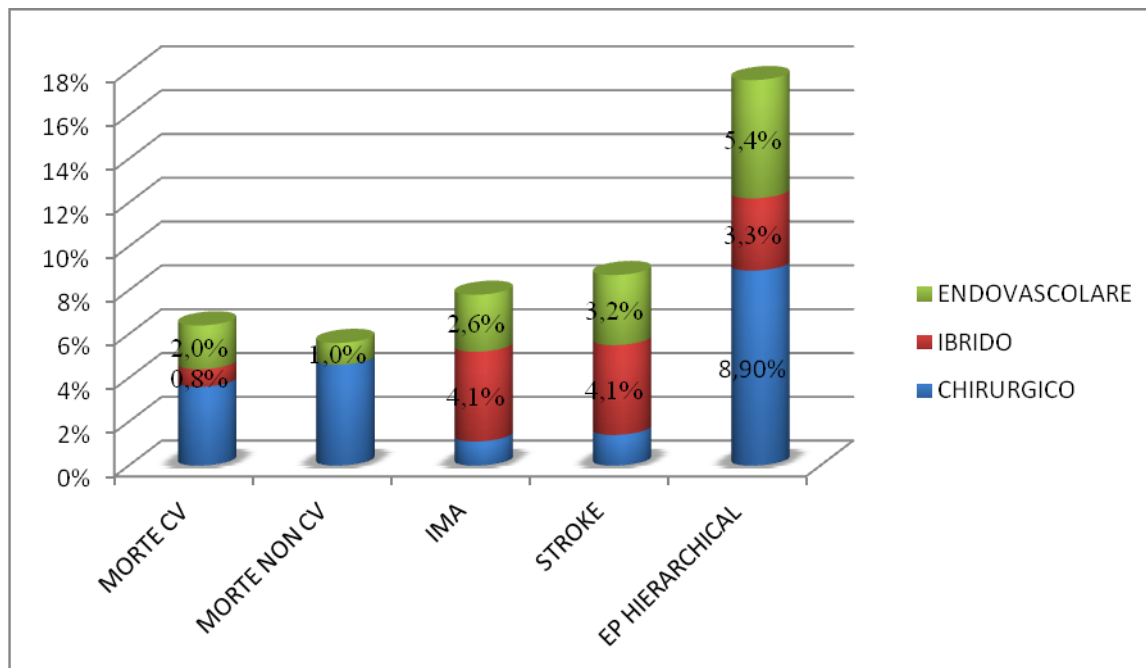
Considerando l'evento Hierarchical (ovvero l'intervento con importanza clinica maggiore) dell'end point primario si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi con una maggiore incidenza di eventi nel gruppo chirurgico.

Tabella 6 Eventi ad un anno di follow-up

	<b>Gruppo chirurgico</b> n= 281	<b>Gruppo Endovascolare</b> n= 538	<b>Gruppo "Ibrido"</b> n= 121	<b><i>p</i></b>
Morte Cardiovascolare	10 (3.6)	11 (2.0)	1 (0.8)	0.19
Morte non cardiovascolare	13 (4.6)	5 (1.0)	0 (0.0)	<0.001
IMA	3(1.1)	14 (2.6)	5 (4.1)	0.15
Major stroke	4 (1.4)	17 (3.2)	5 (4.1)	0.30
<b>Primary EP (Hierarchical)</b>	<b>25 (8.9)</b>	<b>29 (5.4)</b>	<b>4 (3.3)</b>	<b>0.04</b>

Numero totale di 940 pazienti perché sono stati esclusi quelli in sola terapia medica

Figura 4 Eventi ad un anno di follow-up



Numero totale di 940 pazienti perché sono stati esclusi quelli in sola terapia medica



## **Eventi al follow up completo**

Analizzando gli eventi maggiori al follow-up compresi nell'endpoint primario si sono verificati un totale di 117 eventi cumulativi.

Altre complicanze, contemplate nell'end point secondario, si sono verificate in 60 pazienti IRC /dialisi in 33 pazienti e ricorrenza di angina in 27 pazienti, con una maggiore incidenza, come atteso, nei pazienti trattati per via percutanea.

Si sono verificati 57 decessi complessivi corrispondenti al 6 % della popolazione totale: di questi 32 (3.5%) sono avvenuti per causa cardiovascolare e 25 (2.6%) per causa non cardiovascolare.

Confrontando la percentuale di eventi nei tre gruppi si evince come la morte per causa cardiovascolare e non cardiovascolare si verifichi con un'incidenza maggiore nel gruppo chirurgico (11.4 %) rispetto a quello endovascolare (4.1%) e in quello ibrido (2.5%).

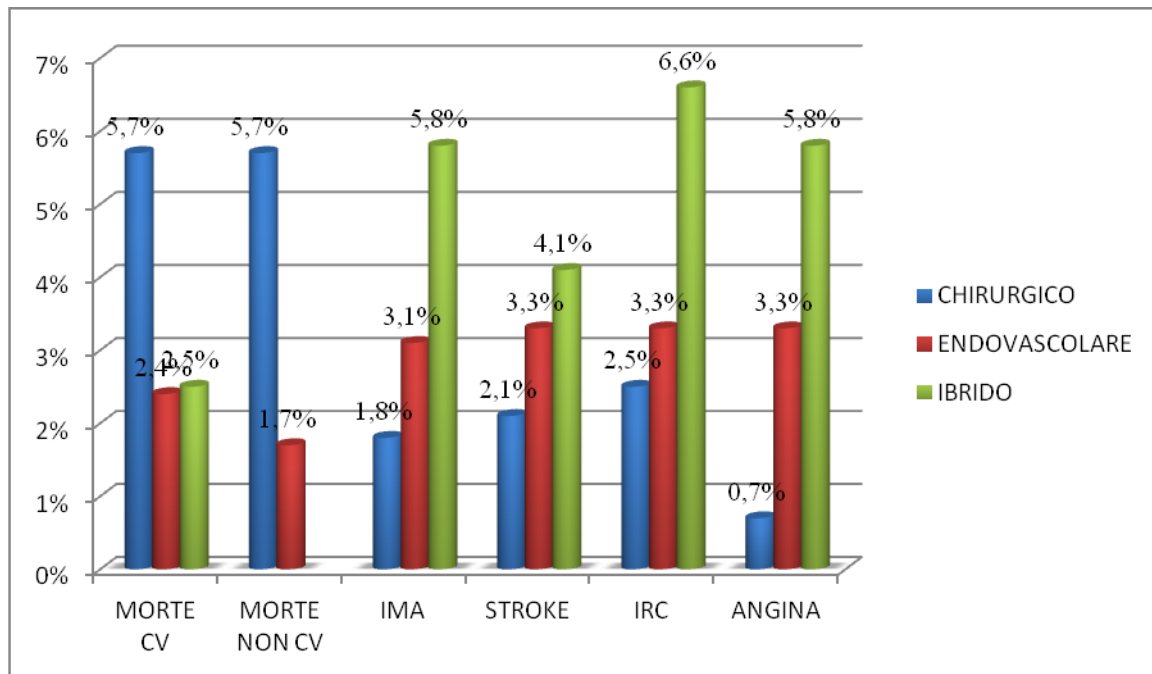
Per quanto riguarda l'infarto miocardico acuto, lo Stroke e l'insufficienza renale cronica/dialisi non si è rilevata una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi.

Tabella 7. Eventi al follow-up completo

	<b>Gruppo Chirurgico</b>	<b>Gruppo Endovascolare</b>	<b>Gruppo "Ibrido"</b>	<b><i>p</i></b>
	n= 281	n= 538	n= 121	
Morte cardiovascolare	16 (5.7)	13 (2.4)	3 (2.5)	0.04
Morte non cardiovascolare	16 (5.7)	9 (1.7)	0 (0.0)	<0.001
IMA	5 (1.8)	19 (3.1)	7 (5.8)	0.11
Major stroke	6 (2.1)	18 (3.3)	5 (4.1)	0.49
IRC/dialisi	7 (2.5)	18 (3.3)	8 (6.6)	0.12
Angina	2 (0.7)	18 (3.3)	7 (5.8)	0.01

Numero totale di 940 pazienti perché sono stati esclusi quelli in sola terapia medica

Figura 5. Eventi al follow-up completo



Numero totale di 940 pazienti perché sono stati esclusi quelli in sola terapia medica

IRC Insufficienza renale cronica

### **Analisi di Kaplan Meyer**

La figura 6 illustra la sopravvivenza cumulativa in ognuno dei tre gruppi di trattamento intesa come sopravvivenza libera da eventi maggiori compresi nell'endpoint primario al follow-up di un anno.

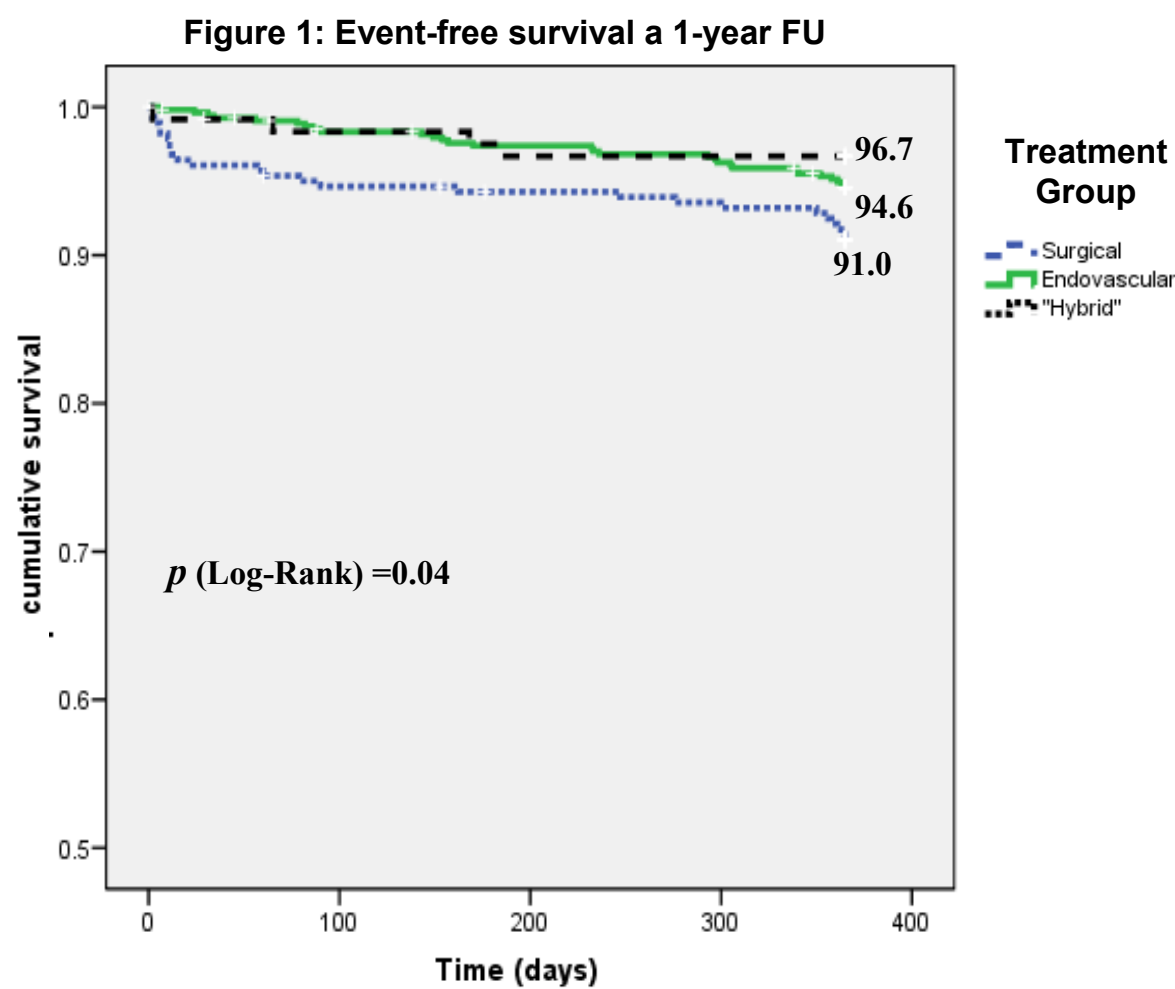
Nella tabella 8 sono riportate le percentuali della sopravvivenza media libera da eventi nei tre gruppi di trattamento.

I pazienti del gruppo ibrido hanno evidenziato la percentuale più elevata di sopravvivenza libera da eventi ( $96.7 \pm 1.6$ ), maggiore rispetto ai pazienti percutanei ( $94.6 \pm 1.0$ ) e a quelli del gruppo chirurgico ( $91.0 \pm 1.7$ )

Tabella 8. sopravvivenza media libera da eventi ad un anno di follow-up(%)

Sopravvivenza	Chirurgici	Endovascolari	Ibridi	p
	$91.0 \pm 1.7$	$94.6 \pm 1.0$	$96.7 \pm 1.6$	0.04

Figura 6 Sopravvivenza libera da eventi ad un anno



## **Analisi univariata e multivariata**

L'analisi univariata è stata ottenuta mediante il modello di regressione di Cox per saggiare la correlazione tra le variabili cliniche e di trattamento e l'occorrenza di eventi clinici al follow-up.

Da questa analisi è emerso che le variabili, statisticamente significative, sono l'età, la sindrome coronarica acuta e l'insufficienza renale, la coronaropatia multivasale e il gruppo di trattamento: tutte queste hanno una  $p$  di 0.02 e il 95% che non interseca l'unità.

Anche l'analisi univariata conferma, come la curva di Kaplan Meyer, la più alta percentuale di sopravvivenza libera da eventi ad un anno per i pazienti del gruppo ibrido rispetto a quelli del gruppo endovascolare e chirurgico.

All'analisi multivariata risulta predittore indipendente per l'end point primario il solo gruppo di trattamento ( $p=0.05$ ).

L'analisi univariata ad un anno per l'end point primario è espressa in dettaglio in tabella 9 e l'analisi multivariata in tabella 10.

Tabella 9 Analisi univariata con regressione di Cox ad un anno per l'end point primario

<b>Variabili</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95%C.I.</b>
Età	0.02	1.040	1.005-1.075
Frazione di eiezione ventricolo sinistro	0.11	0.974	0.944-1.006
Sesso	0.84	1.224	0.695-2.154
Ipertensione	0.28	1.651	0.660-4.130
Diabete mellito	0.12	1.506	0.899-2.523
Insufficienza renale	0.02	2.026	1.126-3.674
Coronaropatia multivasale	0.02	1.926	1.104-3.360
Sindrome coronarica acuta	0.02	1.862	1.083-3.199
Sintomi neurologici	0.04	2.087	1.046-4.164
Gruppo di trattamento	0.02		
Chirurgici	0.02	1.834	1.091-3.084
Endovascolari	0.23	0.732	0.437-1.224
Ibridi	0.17	0.495	0.179-1.366

Tabella 10 Analisi multivariata con regressione di Cox ad un anno per l'end point primario

<b>Variabili</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95%C.I.</b>
Età	0.09	1.036	0.994-1.080
Insufficienza renale	0.90	0.996	0.405-2.449
Coronaropatia multivasale	0.42	1.328	0.670-2.631
Sindrome coronarica acuta	0.57	1.227	0.603-2.495
Sintomi neurologici	0.07	1.967	0.957-4.043
Trattamento chirurgico	0.05	2.107	1.001-1.447

## Discussione

La coesistenza di malattia aterosclerotica in diversi distretti vascolari è conosciuta come malattia polivascolare, una condizione in continuo aumento in parallelo con l'aumentare dell'aspettativa di vita, caratterizzata da un outcome peggiore rispetto ai pazienti con malattia in un singolo distretto.

Con l'invecchiamento l'aterosclerosi diventa una delle principali cause di morbilità che richiedono ospedalizzazione e cura, e di mortalità.<sup>48 50</sup>

L'importante relazione tra patologia coronarica e carotidea è ben espressa dall'elevata incidenza di infarto del miocardio concomitante a procedure di rivascularizzazione chirurgica carotidea e dai devastanti effetti degli insulti neurologici che avvengono occasionalmente durante interventi di by pass aorto coronarico.<sup>51 52</sup>

Manca, a tutt'oggi, una possibile indicazione univoca sulla scelta di trattamento, data l'eterogeneità dei pazienti, delle diverse manifestazioni cliniche, le diverse caratteristiche basali e le comorbidità spesso presenti in questa popolazione ad alto rischio operatorio.

I pochi dati disponibili non definiscono con chiarezza la terapia da utilizzare in questo tipo di pazienti.

Pazienti con concomitante malattia aterosclerotica coronarica e in un altro distretto vascolare, hanno un più alto rischio di complicanze precoci e tardive, specialmente se l'aterosclerosi interessa più territori, e potrebbero derivare significativi benefici da una strategia di trattamento più aggressiva.

Il registro GWTG –CAD<sup>53</sup> (The American Heart Association Get With The Guidelines – Coronary Artery Disease) esamina un ampio gruppo di pazienti affetti da sindrome coronarica acuta con associata o assente malattia



aterosclerotica polidistrettuale, ponendosi l'obiettivo di valutare l'aderenza del trattamento alle linee guida americane, in questa popolazione.

Esso dimostra che la patologia aterosclerotica polidistrettuale è un fattore prognostico indipendente per mortalità intraospedaliera.

Questo dato è avvalorato dal registro REACH<sup>54</sup> (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) che mostra, ad un anno di follow-up, un tasso di eventi che cresce in maniera proporzionale al numero di distretti interessati dalla malattia aterosclerotica.

Ciò nonostante i pazienti con nota polivascularia venivano trattati con meno aggressività sia da un punto di vista di rivascolarizzazione coronarica sia di terapia farmacologica.

Anche dai recenti risultati del follow-up a quattro anni si evince chiaramente come esista un continuum del rischio di eventi cardiovascolari futuri, per cui i pazienti con pregressi eventi ischemici hanno un rischio superiore rispetto ai pazienti con patologia aterosclerotica stabile di base.

Questi presentano, a loro volta, un rischio probabilmente superiore rispetto ai soggetti con fattori di rischio cardiovascolare ma ancora senza manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi.

La patologia aterosclerotica resta quindi il più potente predittore indipendente di rischio di sviluppare eventi cardiovascolari futuri.<sup>55 56</sup>

Questi dati potrebbero e dovrebbero aiutare i medici ad identificare i pazienti con un rischio molto elevato di sviluppare eventi aterotrombotici, così da modulare, conseguentemente, le strategie di intervento a loro riservate.

Pochi trial randomizzati coinvolgenti un piccolo numero di pazienti suggeriscono che non ci sia inferiorità di outcome tra CABG isolato, CEA associato a CABG, e il recente approccio CAS e CABG che si sta dimostrando una valida alternativa all'intervento di endoarterectomia.<sup>57 58</sup>

Il trattamento dell'aterosclerosi polidistrettuale non è al momento standardizzato e dipende in larga misura dagli standard locali e dall'esperienza dei singoli centri.

L'analisi retrospettiva condotta dai ricercatori della Cleveland Clinic nel 2006 ha dimostrato un'incidenza di Stroke e IMA a trenta giorni del 10.7 % nel gruppo sottoposto a procedura ibrida versus il 21.6% nel gruppo di pazienti trattati chirurgicamente.

L'obiettivo di questo studio è quindi quello di confrontare diverse strategie di terapeutiche in pazienti con differenti presentazioni fenotipiche dell'aterosclerosi.

Il campione di pazienti da noi considerato presentava una diffusa malattia aterosclerotica in quanto manifesta in almeno due distretti, coronarico e carotideo.

Come atteso, dal momento che i centri partecipanti allo studio sono unità Operative Cardiologiche, la maggior parte dei pazienti veniva ricoverata per un problematica di natura cardiologica.

Erano prevalentemente maschi, di età avanzata, ipertesi e dislipidemic.

Inoltre più di un terzo dei pazienti era diabetico e fumatore e circa un quarto affetto da insufficienza renale cronica.

Più della metà dei pazienti presentava aterosclerosi coronarica multivasale.

Appare dunque chiaro come la nostra sia una popolazione ad alto rischio chirurgico, affetta da gravi comorbilità e come quindi trovi spesso indicazione la procedura di rivascolarizzazione endovascolare, che è infatti stata eseguita in più della metà dei pazienti.

La procedura totalmente endovascolare è stata scelta preferenzialmente per i pazienti con sindrome coronarica acuta al fine di ottenere la rivascolarizzazione coronarica in tempi più rapidi possibili.

Analizzando ulteriormente le caratteristiche basali dei singoli gruppi di trattamento si può notare come i pazienti del gruppo endovascolare siano

sensibilmente più anziani, dato che avvalorava la scelta di una procedura di rivascularizzazione che non sottoponga al rischio anestesiológico e chirurgico questa popolazione di pazienti fragili e spesso instabili.

L'opzione chirurgica è invece stata preferita in pazienti con insufficienza renale cronica, coronaropatia multivasale, e diabete mellito 7, questo in accordo con le linee guida vigenti e i più importanti trial di rivascularizzazione del paziente con malattia aterosclerotica complessa (Syntax)<sup>59</sup>.

Infatti la scelta ha avuto il fine di evitare il danno renale aggiuntivo legato alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato e la nefropatia indotta da mezzo di contrasto, essendo l'insufficienza renale un importante fattore di rischio indipendente.<sup>41</sup>

L'ultimo gruppo, ovvero quello del trattamento ibrido, raccoglieva la maggior parte di pazienti con carotidopatia bilaterale e peggiore funzione contrattile.

Inoltre, in questo gruppo, si ritrovano i pazienti con sindrome coronarica acuta e concomitanti sintomi neurologici acuti: da questo deriva la scelta di trattare con procedura endovascolare urgente il distretto colpito più acutamente e in tempi brevi il secondo territorio, sempre sintomatico.

La scelta della sequenza dei trattamenti è stata dettata dalla gravità clinica rilevata nel distretto corrispondente.

In quanto alla strategia di rivascularizzazione, l'utilizzo della tecnica chirurgica è giustificato dall'alta incidenza di malattia coronarica multivasale.

L'analisi degli eventi clinici, morte, IMA, Stroke e sanguinamenti maggiori, a trenta giorni dall'intervento evidenzia una netta differenza tra i diversi gruppi di trattamento: l'elevata percentuale di eventi avversi nel gruppo ibrido (22.3%), che è tre volte l'incidenza del gruppo chirurgico e dieci volte maggiore rispetto al gruppo endovascolare rispecchia, da un lato, il profilo ad alto rischio di una popolazione con malattia aterosclerotica diffusa (multi

vasale coronarica e bilaterale carotidea), con presentazione spesso instabile in entrambi i territori.

D'altra parte va però sottolineato che in questo gruppo di pazienti si verificano un maggior numero di sanguinamenti maggiori.

I pazienti del gruppo ibrido infatti spesso venivano sottoposti prima alle procedure di angioplastica e stenting per le quali iniziavano la duplice terapia antiaggregante (Acido acetil salicilico e tienopiridine) ed in seguito, a breve termine, all'intervento chirurgico convenzionale, incorrendo quindi, più spesso, in complicanze di tipo emorragico.

Al contrario la bassa percentuale di eventi clinici a trenta giorni nel gruppo endovascolare (2.3%) conferma la scelta ragionevole di optare per una procedura di rivascularizzazione meno invasiva data la fragilità dei pazienti polivasculopatici, anziani, e gravati da importanti comorbidità.

Il basso tasso di Stroke anche in pazienti sintomatici avvalora l'affidabilità di questa tecnica quando realizzata in centri ad alto volume e da operatori esperti.

La percentuale di incidenza dell'end point composito (morte, IMA, Stroke) a trenta giorni per tutti e tre i gruppi di trattamento rimane al di sotto del 9 % (5.3% per il gruppo chirurgico, 2.3% per il gruppo endovascolare e 7.4% per il gruppo ibrido).

Tale dato risulta in accordo con le esperienze precedenti anche se bisogna tenere presente che la maggior parte degli studi presenti in letteratura presenta disegni differenti (viene valutato a trenta giorni l'end point primario a 30 giorni in pazienti sottoposti a CAS in previsione del CABG), e pertanto il confronto dei nostri dati con queste casistiche deve rimanere critico<sup>60</sup>.

Considerando solamente la percentuale di eventi a 30 giorni relativa al gruppo endovascolare si può notare che essa si colloca ben al di sotto delle percentuali riportate in letteratura suggerendo come la procedura percutanea potrebbe risultare un'alternativa ragionevole e relativamente sicura

all'intervento chirurgico in pazienti affetti da aterosclerosi coronarica e carotidea combinata.

Nell'analisi completa e razionale di questi dati è fondamentale ricordare che la bassa incidenza di complicanze periprocedurali è molto probabilmente legata alla notevole esperienza degli operatori dei centri partecipanti allo studio, altamente specializzati in materia, e che lavorano nel contesto di un gruppo multidisciplinare, in cui le decisioni vengono prese in considerazione del quadro clinico del paziente.

Questi risultati potrebbero non essere facilmente replicabili al di fuori di simili contesti.<sup>38</sup>

Anche i dati relativi al follow-up ad un anno sono in linea con quelli offerti dalla letteratura riportando un'incidenza dell'endpoint composito (morte, IMA, Stroke) al di sotto del 20 % per i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico (6.1% nella nostra casistica), e del 12% per i pazienti sottoposti a trattamento percutaneo (7.8% nella nostra casistica).<sup>61</sup>

Inoltre, il gruppo chirurgico è gravato da una maggiore incidenza di morte per causa non cardiovascolare, spesso correlabile a patologie polmonari o infettive, a testimonianza della severa fragilità dei pazienti di questo gruppo, anziani, e affetti da importanti comorbidità.

Infine, l'evidenza all'analisi univariata che la diagnosi all'ingresso di sindrome coronarica acuta, l'età, l'insufficienza renale, la coronaropatia multivasale e il gruppo di trattamento risultino predittori indipendenti per l'end point primario, insieme al solo trattamento chirurgico all'analisi multivariata, sottolinea come la presenza di ischemia cardiaca acuta, e l'adeguata scelta del tipo di trattamento sulla base della specifica condizione clinica del singolo paziente, rapprestino i due cardini su cui basare quotidianamente le scelte terapeutiche.

Concludendo possiamo quindi sottolineare l'adeguatezza e la sicurezza a breve e a lungo termine di un modello diagnostico e terapeutico

multidisciplinare per la gestione dei pazienti con patologia aterosclerotica polidistrettuale, coronarica e carotidea, applicato in centri specializzati nelle cure cardiovascolari.

Questa esperienza rappresenta una delle più ampie presenti in letteratura.

L'opzione di trattamento endovascolare potrebbe essere particolarmente appropriata in un contesto di pazienti critici e fragili i quali sembrano beneficiare maggiormente della minore invasività di un trattamento percutaneo quando scrupolosamente indicato e cautamente eseguito da operatori esperti.

Questo studio vorrebbe condurre, come indicato dalle ultime linee guida Europee sulla rivascolarizzazione anche in condizioni “speciali”,<sup>37</sup> ad un approccio multidisciplinare, al fine di verificare sistematicamente per ogni paziente la migliore strategia terapeutica.

Allo stato attuale, molti pazienti con malattia aterosclerotica polidistrettuale vengono trattati da differenti specialisti, e in mancanza di chiare indicazioni basate sull'evidenza scientifica, vengono spesso indirizzati ad alternative terapeutiche diverse in base all'esperienza dell'operatore medico e del centro di riferimento.

Un approccio medico integrato dovrebbe mirare a garantire la migliore opzione terapeutica per questi pazienti, offrendo loro il miglior esercizio di medicina vascolare globale, attraverso una terapia farmacologica ottimale, una continua educazione e riabilitazione per quanto concerne lo stile di vita e , quando necessario, un appropriato intervento locale vascolare<sup>38</sup>.

## **Limiti dello studio**

I risultati ottenuti da questo studio derivano da centri ad alto volume, dedicati e specializzati nel trattamento di pazienti affetti da malattia aterosclerotica polidistrettuale, operanti nel contesto di un team multidisciplinare, e pertanto non facilmente esplorabili in altre realtà.

Inoltre, essendo uno studio non randomizzato, sono presenti differenze tra le caratteristiche basali dei pazienti chirurgici, endovascolari e ibridi, con una distribuzione non omogenea dei fattori di rischio cardiovascolari.

## Conclusioni

Nei pazienti con malattia aterosclerotica polidistrettuale ed indicazione all'esecuzione di intervento in due o più distretti vascolari non esistono, al momento, studi randomizzati su casistiche sufficientemente ampie, e pertanto le linee guida sull'argomento sono ancora limitate.

L'età avanzata, le comorbidità associate, la scarsa aderenza alla terapia medica rendono questa tipologia di pazienti più suscettibili ad eventi cardio e cerebrovascolari, così come dimostrato nella nostra popolazione.

Inoltre, paradossalmente, questi pazienti sono trattati in maniera meno efficace.

Sarebbe buona norma riva scolarizzare, in prima istanza, il distretto che presenta l'alterazione più significativa e che potrebbe determinare complicanze peri operatorie più gravi (Stroke, Infarto miocardico acuto).

La complessità della malattia richiede un attento inquadramento da parte di un team multidisciplinare costituito da cardiologi clinici, cardiologi interventisti, cardiocirurghi, chirurghi vascolari, radiologi, neurologi, cardioanestesisti, per ottimizzare la gestione del singolo paziente.

Il nostro studio raccoglie una casistica poco rappresentata in letteratura e rappresenta le diverse modalità di trattamento attuate in centri altamente specializzati nella cura della malattia aterosclerotica vascolare, evidenziando alcuni risultati fondamentali:



- la natura meno invasiva del trattamento percutaneo risulta particolarmente indicata e adeguata in pazienti complessi e fragili con malattia aterosclerotica polidistrettuale;
- il trattamento chirurgico, in candidati adatti, in accordo con le linee guida attuali, offre, per questi pazienti, buoni risultati a breve e lungo termine, seppur gravati a distanza da una maggiore incidenza di morti da causa non cardiovascolare;
- il trattamento “ibrido” potrebbe essere una valida opzione in quei pazienti più complessi, con una presentazione clinica acuta di entrambi i distretti, coronarico e carotideo, che necessitano di un trattamento a breve termine. L’impiego di nuovi antiaggreganti, le innovazioni in ambito di rivascolarizzazione coronarica chirurgica e percutanea con l’introduzione di nuovi stent, potrebbero determinare una riduzione del numero di sanguinamenti maggiori che gravano attualmente questa procedura;
- l’approccio integrato multidisciplinare mediante discussione collegiale del singolo caso rimane la più indicata strategia di trattamento per la complessa gestione di questa tipologia di pazienti.

## Bibliografia

- 
- <sup>1</sup> Libbi P. Patogenesi, prevenzione e trattamento dell'aterosclerosi. Harrison, Principi di Medicina Interna Mc Graw Hill, Milano, pp 1460-1467
- <sup>2</sup> Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143
- <sup>3</sup> Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126
- <sup>4</sup> Picciolo A et al. Riabilitazione cardiologica e follow up ecocardiografico e clinico di pazienti sottoposti ad intervento combinato di tromboendarterectomia carotidea (TEA) e by pass aorto coronarico (BPAC) *Cardiology Science*
- <sup>5</sup> Sutton-Tyrrell K, Rihal C, Sellers MA et al. Long-term prognostic value of clinically evident noncoronary vascular disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol* 1998; 81:375-381.
- <sup>6</sup> Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P et al. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 1999; 100:171-177.

- 
- <sup>7</sup> Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010; 31:2501-2555.
- <sup>8</sup> Venkatachalam S, Hgray B, Mukkherjee D, Shishehbor M. Contemporary management of concomitant carotid and coronary artery disease. Heart 2011; 97:175-180
- <sup>9</sup> Roffi M, Ribichini F, Castriota F, Cremonesi A. Management of combined severe carotid and coronary artery disease. Curr Cardiol Rep 2012, 14:125-134
- <sup>10</sup> Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital based geriatrics practice JAGS 1999; 47: 1255-1256
- <sup>11</sup> Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento, VII edizione, marzo 2012
- <sup>12</sup> Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet neurology 2003; 2:43-53.
- <sup>13</sup> Sacco S DGG, Di Napoli M. L'ictus in Italia: Risultati a 5 anni de l'Aquila Stroke Registry (1994-1998) e confronto con studi comparabili di popolazione nazionale ed internazionale per una politica di gestione programmata della patologia. Rivista Italiana di Neurobiologia 2006; 2:109-136.

---

<sup>14</sup> Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32: 2559-2566

<sup>15</sup> Bates ER, Babb JD, Casey De, Jr et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert consensus document on carotid stenting *Vascular Med* 2007; 12: 35-83

<sup>16</sup> Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38:1655-1711.

<sup>17</sup> Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid surgery trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387

<sup>18</sup> Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagget GP, Barnes RW; Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Barnett HJ. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30: 1751-1758

<sup>19</sup> Young B, Moore WS, Robertson JT, Toole JF, et al An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. ACAS Investigators. *Stroke* 1996; 27:2216-2224

<sup>20</sup> Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D Asymptomatic carotid surgery trial (ACST) Collaborative group. *Prevention*

---

of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 363(9420): 1491-1502

<sup>21</sup> Sacco RL, Adams R, Alberts G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from American Heart Association /American Stroke Association Council on stroke: cosponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention : the American academy of neurology affirms the value of this guidelines. *Stroke* 2006;37: 577-617

<sup>22</sup> Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the stroke council, American Heart Association *Circulation* 1998 ; 97:501-509

<sup>23</sup> Mathias K. A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenoses. *Fortschr Med* 1977 21;95:1007-1011

<sup>24</sup> Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB, Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. *J Endovascular Surg.* 1996 3: 42-62

<sup>25</sup> Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan WD, Fisher WS. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997, 21 95:376-381

<sup>26</sup> Wholey MH, Wholey M, Mathias K, Roubin GS, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 200 50 (2) 160-167

- 
- <sup>27</sup> Ederle J, Bonati LH, Dobson J et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet neurology* 2009; 8:898-907.
- <sup>28</sup> Yadav JS SD, Ouriel K, et al. Durability of carotid stenting for the prevention of stroke: 3-year follow-up of the SAPPHIRE trial and the US Carotid Feasibility (abstr.). *Circulation* 2005; 112.
- <sup>29</sup> Yadav JS Carotid stenting in high risk patients: design and rationale of SAPPHIRE trial. *Cleve Clin J Med* 2004 ; 71: 45-46
- <sup>30</sup> Gurm Hs, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, et al SAPPHIRE investigators. Long terms results of carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients. *N Eng. J Med* 2008 ; 358: 1572-1579
- <sup>31</sup> SPACE collaborative groups, Ringleb PA, Alken J, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent –protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non- inferiority trial. *Lancet* 2006 Oct 7 ; 368 : 1239-1247
- <sup>32</sup> Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T ; et al. EVA 3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N ENG J Med* 2006, 10: 1660-1671
- <sup>33</sup> International carotid stenting study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, Van der Worp HB et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Mar 20; 375: 985-997

---

<sup>34</sup> Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, et al CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *N Eng J Med* 2010 1; 363: 11-23

<sup>35</sup> Tendera M, Aboyans V, Bartelink M, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries \* The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011.

<sup>36</sup> Brott TG, Halperin JL, ABBARA S, et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J AM Coll Cardiol* 2011; 57: 1010-1011

<sup>37</sup> Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knutti J, Lopez J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva, Taggart D, Task force on Myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularisation. *Eur Heart J*. 2010; 31:2501-2555

<sup>38</sup> Ribichini F, Tomai F, Castriota F, Russo P, Reimers B. The gap between vascular interventions and vascular medicine. *EuroIntervention* 2010; 6:25-27.

<sup>38</sup> Ribichini F, Tomai F, Reimers B, Russo P, Borioni R, Spartà D, Pacchioni A, Pesarini G, Spagnolo B, De Persio G, Cremonesi A, Castriota F. Clinical outcome after endovascular, surgical or hybrid revascularisation in patients

---

with combined carotid and coronary artery disease: the Finalised research In Endovascular Strategies group (FRIENDS) eurointervention 2010; 6: 328-335

<sup>39</sup> Stone GW, mclaurin BT, cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Withe HD, pocock SJ et al Acuity Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary sindromes. New England J Med 2006; 355:2203-2216

<sup>40</sup> K/Doqi Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am j kidney Dis 2002; 39: S1-266

<sup>41</sup> Ribichini F, Graziani M, Gambaro Get al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. Am J Med 2010; 123:755-763.

<sup>42</sup> Nashef SM, Roques F, Michel R, Gauducheau E, Lemeshow S, Salomon R, The EUROSCORE study group European system for cardiac operative Risk evaluation (EUROSCORE). European Journal of Cardio Thoracic Surgery 1999; 16:9-13

<sup>43</sup> The Criteria committee of the New York Heart association. Nomenclature and Criteria for diagnosis of disease of the Heart and Great Vessels. 9th ed. boston Mass:Little, Brown e co; 1994: 253-256

<sup>44</sup> Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54:522-523

<sup>45</sup> Braunwald E. unstable angina :A classification. Circulation. 1989;80:410-414

<sup>46</sup> Quinn Tj, Dawson J, Walters MR, Less KR. Functional outome measures in contemporary stroke trials. Int. J stroke. 2009; 4: 200-206

<sup>47</sup> J C Van Siete , PJ Koudstaal, MC Visser. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988; 19: 604-607



---

<sup>48</sup> Steg Ph G, Bhatt DL, Wilson PWN, et al. One year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1997-1206

<sup>50</sup> Raoul Borioni, Ruggero De Paulis, Fabrizio Tomai, Luca Weltert, Laura Fratticci, Elisabetta Caprara, Paolo Albano, Mariano Garofalo Appropriateness of the simultaneous endoarterectomy carotid and myocardial revascularization. Giornale Italiano di Cardiologia Feb 2013, 16:11:07

<sup>51</sup> Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. Stroke 1999;30:1002-1007.

<sup>52</sup> Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ et al. A systematic review of outcomes in patients with staged carotid artery and coronary artery bypass graft surgery. Stroke 2008;39:361-5

<sup>53</sup> S. Brilakis, Adrian F Hernandez, D.Dai, e.D. Peterson, s. Banerjee, G. Fonarow, C. Cannon and d.B. Emmanouil : Quality of care for Acute Coronary Syndrome patients with known atherosclerotic disease: results from the Get With the Guidelines Program. Circulation 2009;120;560-567

<sup>54</sup> Bhatt DL et al. comparative determinants of 4 year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis

<sup>55</sup> Bhatt DL et al. REACH International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. Jama 2006;295:180-189

<sup>56</sup> Krempf M et al. Cardiovascular event rates in diabetic and non diabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the

---

REduction of atherothrombosis for continued Heakt Registry). Am J Cardiol 2010;105:667-671

<sup>57</sup> Roffi M: Managment of patients with concomitant severe coronary and carotid artery disease. Is there a perfect solution? Circulation; 116: 2002-2004

<sup>58</sup> Van der Heyden, Lans H.W., Van Werkum JW, et al Will carotid angioplasty become preferred alternative to staged or synchronuos carotid endarterectomy in patients undergoing cardiac surgery? Eur J Vasc Endovasc Surg 2008 36:369-384

<sup>59</sup> Gulati Rajiv, Charnjit S Rihal and Bernard J Gersh The Syntax trial Circulation Cardiovasc interv.2009;2:463-467

<sup>60</sup> Naylor Ar, Metha z, Rothwell PM, A sistematic review and meta-analysis of 30 day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. Eur. J Vasc Endovascular Surg 2009 ;37:379- 387

<sup>61</sup> Yadav JS SD, ouriel K, Durability of carotid stenting for the prevention of stroke: 3 year follow up of the SAPPHIRE trial and the US carotid Feasibility Circulation 2005 ;112